INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°67

BUSCA REALIZADA EM 8 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS E 11 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA, POLÔNIA E FINLÂNDIA*

Pesquisadores e clínicos de todo o mundo estão avançando no desenvolvimento de uma vacina contra o novo SARS-CoV-2 humano, usando várias abordagens. O objetivo dessa revisão narrativa é apresentar e discutir o progresso e as perspectivas no campo da pesquisa de vacinas em relação ao SARS-CoV-2 usando estratégias baseadas na replicação de adenovírus (AdV). Em um esforço para projetar vacinas racionalmente, diferentes estudos testaram vetores de adenovírus com defeito de replicação (Ad). Os vetores de adenovírus são promissores como: (1) um vetor de vacina devido às suas propriedades para estimular as respostas imunes e (2) um adjuvante devido à sua capacidade de estimular a reação imune. Os vetores de adenovírus podem codificar para vários antígenos exógenos ou podem apresentar esses epítopos na superfície do capsídeo, modulando uma forte resposta imune a antígenos específicos. No entanto, existem também algumas desvantagens do uso de adenovírus (AdVs) como adjuvante incluindo a imunidade preexistente em humanos, levando à produção de anticorpos neutralizantes. No entanto, essa limitação pode ser facilmente superada substituindo a sequência hexon do adenovírus por um sorotipo diferente. Atualmente, existem pelo menos duas vacinas promissoras baseadas em adenovírus contra a COVID-19 submetidas a testes em estudos clínicos. A primeira baseia-se no antígeno com defeito para replicação, derivado do adenovírus humano (Ad5-nCoV) que codifica a proteína S e atualmente está em teste na China (fase I/II do estudo clínico NCT04313127, NCT04324606). Dados pré-clínicos sobre Ad5-nCoV mostraram o perfil de segurança e a capacidade da vacina testada em gerar fortes respostas imunes em modelos animais testados. Outra vacina promissora é baseada no adenovírus do chimpanzé (ChAdOx1), projetada no Reino Unido e que está sendo testada no ensaio clínico de fase I/II (NCT04324606) em 510 voluntários. O vetor de adenovírus também é deficiente em replicação e foi armado com genes que codificam antígenos para estimular células T humorais e citotóxicas. Os autores ressaltam que a cooperação em nível nacional e internacional abrangendo acadêmicos, governos e indústrias, é imperativa para limitar a disseminação da COVID-19 e evitar futuros surtos.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisões narrativas. Trata-se de revisão para apresentar o progresso e as perspectivas no campo da pesquisa de vacinas em relação à SARS-CoV-2. O artigo está bem estruturado, porém, os autores não relatam a estratégia de seleção dos estudos incluídos.

CORTICOSTEROIDES

COORTE \ *FRANÇA*

Em 27 de março de 2020, foi incluído no protocolo de uma unidade de saúde da França o uso de corticosteroide (prednisona ou metiprednisolona, na dose de 1mg/kg por três a quatro semanas (de acordo com a gravidade da pneumonia) para tratamento da pneumonia por COVID-19. Este protocolo também incluiu terapia antiviral (lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir) e/ou hidroxicloroquina,

antibiótico empírico de amplo espectro por 14 dias e anticoagulação preventiva por 14 a 21 dias. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da adição de corticosteroides ao protocolo hospitalar para tratamento de pneumonia por COVID-19, suspeita ou confirmada, nas taxas de morte ou na admissão na unidade de terapia intensiva (UTI). Desta forma, foi avaliado um período antes da inclusão de corticosteroide,do grupo "pré": 03/março/2020 a 20/março/2020 (com 85 pacientes no grupo "pré") e um período "pós" 26/março/2020 a 14/abril/2020 (com 172 pacientes no grupo "pós"). No período de transição a estes apresentados, estavam 62 pacientes. Os pacientes no período "pós" eram em sua maioria residentes em casas de repouso, tinham maior prevalência de demência, maior tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização, receberam com menos frequência lopinavir e/ou hidroxicloroquina e necessitaram de oxigenoterapia com mais frequência do que antes. A duração média do acompanhamento foi de 16,0 ± 7,0 dias, e foi semelhante entre os períodos (16,0 ± 8,7 versus 16,1 ± 6,2; *p* = 0,92). Além disso, observou-se os pacientes falecidos e que estavam na enfermaria eram mais idosos do que aqueles que foram transferidos para a UTI [idade média 83,9 (± 11,3) versus 69,6 (± 7,2) anos]. O grupo "pós" não foi associado a um menor risco de morte (HR = 0,86; intervalo de confiança de 95% (IC), 0,47-1,56; *p* = 0,62) pelas análises bivariadas. O período "pós" foi associado a um menor risco de morte (HR 0,47; IC 95%, 0,23 - 0,97; *p* = 0,04) e menor risco de internação em terapia intensiva ou morte antes da admissão na UTI (HR 0,37 IC95% 0,21–0,64; *p* = 0,0005) por análise multivariada ajustada para idade, escore NEWS (estágio da doença) e status de institucionalização. As limitações para a realização deste estudo devem ser levadas em consideração para avaliação dos desfechos. Os autores concluem que o período "pós", com a adição de corticosteroides ao protocolo de tratamento COVID-19 na instituição, foi associada a uma redução significativa da mortalidade no hospital.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6/11 critérios foram atendidos. Os autores reconhecem que estudos que avaliam intervenções com grupos antes e depois produzem um baixo nível de evidência, pelo alto risco de viés, principalmente o de performance, além de outras limitações descritas, como o resultado favorável do uso de corticosteroide pode ser também atribuído ao uso de outros medicamentos utilizados concomitantemente, como os antivirais. Uma fragilidade importante foi o método do diagnóstico para a COVID-19, pois a tomografia computadorizada foi mais utilizada nos pacientes que utilizaram corticosteroides, o que poderia ter um fator de confusão no diagnóstico de outras pneumonias. Por fim, foi identificada como limitação do estudo a indisponibilidade de dados de segurança .

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE \ *CANADÁ*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 2.541 pacientes, separados em quatro grupos: sem tratamento (n = 409), tratados com azitromicina (AZ) sozinha (*n* = 147), hidroxicloroquina (HCQ) sozinha (*n* = 1202) e HCQ + AZ (*n* = 783). A análise de um modelo de regressão multivariada de Cox sugeriu

que a HCQ, com ou sem AZ, estava associada a uma redução do risco de morte quando comparado ao não recebimento de medicamento. O grupo controle apresentou mortalidade geral superior à taxa de admissão na UTI (26,4% *vs.* 15,2%), sugerindo que muitos pacientes não foram considerados adequados para cuidados intensivos. Nesse caso, seus cuidados podem ter diferido de outras maneiras substantivas que também estavam associadas com morte (por exemplo, doença terminal ou diretrizes avançadas que limitam os cuidados invasivos). No grupo de tratamento com HCQ, o inverso foi verdadeiro, com mortalidade menor que a taxa de internação em UTI (16,1% *vs.* 26,9%). Por fim, o uso concomitante de esteroides em pacientes que receberam HCQ foi maior do que o dobro do grupo não tratado. Isso é relevante, considerando um estudo recente que mostrou benefício na redução da mortalidade em pacientes tratados com dexametasona, o que pode ter favorecido os resultados do grupo HCQ.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Não há dados demográficos e do histórico médico dos pacientes selecionados nesse estudo, o que impossibilita afirmar a homogeneidade entre os grupos. A exposição não foi medida de maneira similar entre os grupos, uma vez que os próprios autores afirmam que pacientes do grupo HCQ receberam o dobro de esteroides do que o grupo não tratado. O uso concomitante de várias terapias também impede a mensuração do desfecho em cada grupo.

TOCILIZUMABE

COORTE \ *FRANÇA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 34 pacientes diagnosticados com COVID-19 e tratados com tocilizumabe (TCZ). Os pacientes tinham idade média de 75,3 (± 11,4) anos, e 24 dos pacientes eram homens. No momento da primeira injeção de TCZ, a necessidade média de oxigênio foi de 10,4 L/min, variando de 4 a 15 L/min. As comorbidades mais frequentemente observadas foram hipertensão arterial (18 pacientes), outras doenças cardiovasculares (10 pacientes), diabetes (6 pacientes), câncer (7 casos) e obesidade (5 casos). O resultado foi classificado em dois grupos: "Morte" e "Recuperação". No início do estudo, todos os pacientes tinham múltiplas anormalidades (linfopenia, aumento da PCR, ferritina, fibrinogênio, dímero D e enzimas hepáticas). 24 pacientes (70,5%) se recuperaram após a terapia com TCZ e 10 morreram (29,5%). Os indivíduos falecidos diferiram dos pacientes em quem o tratamento foi eficaz em relação a linfopenia mais pronunciada (0,6 *vs.* 1,0 G/L; p = 0,037), menor número de plaquetas (156 *vs.* 314 G/L; p = 0,0001), menor nível sérico de fibrinogênio (0,6 *vs.* 1,0 G/L; p = 0,03), maior aspartato-aminotransferase (108 *vs.* 57 UI/L; p = 0,05) e maiores exigências de O2 (11 *vs.* 8 L/min; p = 0,003). Os autores concluíram que TCZ foi benéfico no tratamento dos pacientes com COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle, o que é uma importante limitação do estudo. Além disso, o número amostral foi pequeno. Por fim, os autores não detectaram fatores de confusão.

HIDROXICLOROQUINA

CASO-CONTROLE \ *ÍNDIA*

Os autores realizaram um estudo de caso-controle para comparar os riscos e fatores de proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde na Índia. Profissionais de saúde sintomáticos com teste positivo na qRT-PCR para SARS-CoV-2 foram definidos como casos. Os controles foram profissionais de saúde sintomáticos que testaram negativo no qRT-PCR para SARS-CoV-2. Foram realizadas entrevistas com 20 itens. Entre as variáveis de exposição, questionou-se o profissional de saúde sobre o contato com pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no ventilador e o envolvimento em procedimentos com geração de aerossóis. Também foi obtida uma história de ingestão profilática de hidroxicloroquina (HCQ) com dosagem. Pretendia-se registrar casos e controles em uma proporção de 1:1 e combiná-los para localização (centro de testes) e temporalidade (data do teste). Apenas 624 e 549 indivíduos puderam ser contatados nos grupos de casos e controle, respectivamente. Destes, 60,58% dos casos (378/624) e 67,94% dos controles (373/549) estavam disponíveis para análise. Enquanto a idade média dos casos foi de 34,73 anos [DP: 9,64; mediana: 33,0; IQR: 27–40], a idade média dos controles foi de 33,47 anos (DP: 9,77; mediana: 31,0; IQR: 26–38). A intubação endotraqueal foi associada a maiores chances de infecção por SARS-CoV-2. Os entrevistados que relataram nunca usar EPIs também estavam em maior risco. A distribuição de casos e controles entre exposições em análises univariadas indicou a associação de risco ($p = 0,087$) da infecção por SARS-CoV-2 com a falta de profilaxia com HCQ. Os autores relatam que o consumo de quatro ou mais doses de manutenção foi associado a um declínio significativo no risco de infecção por SARS-CoV-2. Dos 172 casos e 193 controles que relataram ingestão de HCQ, nenhuma diferença significativa na ocorrência de reações adversas a medicamentos foi observada. Os três efeitos colaterais mais comuns da HCQ foram náusea (5 *vs.* 8%), dor de cabeça (6 *vs.* 5%) e diarreia (5 *vs.* 4%). Quando o modelo foi ajustado, a ingestão de 4–5 doses de manutenção do HCQ conferiu independentemente o efeito protetor contra a infecção por SARS-CoV-2 [OR ajustada = 0,44; IC 95%: 0,22–0,88; $p = 0,02$]. A vantagem do uso de EPIs também foi indicada de forma independente pelo modelo multivariado. Os autores concluem que este estudo fornece informações para os formuladores de políticas protegerem os profissionais de saúde na vanguarda da resposta a COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, 6 de 10 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não relatar de forma detalhada como casos e controles foram pareados; não identificação de fatores de confusão que poderiam afetar a análise. Ademais, uma vez que a coleta de dados foi por meio de entrevista por telefone, os desfechos não foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável. Por último, o período de exposição à hidroxicloroquina não foi declarado e não é possível saber se foi suficiente para prevenir ou não a infecção por SARS-CoV-2.

HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR

TRANSVERSAL \ IRÃ

Neste estudo observacional retrospectivo, foram avaliados 100 pacientes com COVID-19 de 22 distritos de Teerã e arredores, com o objetivo de descrever a fonte potencial de exposição à doença, características demográficas, clínicas, resultado da terapia e acompanhamento pós alta hospitalar. No que concerne ao objetivo deste informe, que é o tratamento oferecido, os autores mencionam que todos os pacientes receberam oseltamivir como medicamento recomendado, de acordo com as diretrizes nacionais. Outros medicamentos administrados incluem hidroxicloroquina (94%), lopinavir/ritonavir (60%) e ribavirina (12%). Os autores afirmam que o tratamento com a hidroxicloroquina melhorou o resultado clínico dos pacientes (OR = 61.859; IC 95%: 9.009–424.722, $p < 0,001$), que o lopinavir/ritonavir foi eficaz em idades mais jovens (OR = 0,922; IC 95%: 0,887–0,958, $p < 0,001$) e que a adição de azitromicina ao tratamento com hidroxicloroquina não exerceu nenhum efeito (OR = 0,917; IC95% para OR, 0,00–4,34 * 109), porém, apesar de mostrar os valores de razões de possibilidades (OR), não apresentam como chegaram a esses valores.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 2/8 critérios foram contemplados. Os critérios utilizados para inclusão dos dados não foram claramente descritos, a exposição não foi medida de maneira confiável, fatores de confusão não foram considerados e por isso nenhuma estratégia foi usada para lidar com esses e, apesar de análise estatística ter sido realizada, não estão claros os métodos utilizados ou se estes são adequados.

TERAPIA ANTIVIRAL, ANTIBIÓTICOS E CORTICOSTEROIDES

TRANSVERSAL \ CHINA

Neste estudo observacional descritivo retrospectivo, de centro único, foram avaliados 16 pacientes com COVID-19 confirmados em laboratório e internados no Hospital Afiliado da Universidade de Shaoxing, com o objetivo de descrever as características clínicas desses pacientes e fornecer uma visão do tratamento de COVID-19 em toda a China. A idade média dos pacientes foi de 44,1 (16,5) anos, sendo 10 mulheres (62,5%) e 6 homens (37,5%). Mais da metade apresentavam doenças crônicas [9 (56,3%)]. Os sintomas mais comuns no início da infecção por COVID-19 foram febre [12 (75%)] e tosse [8 (50%)]; 11 (68,8%) pacientes apresentaram linfopenia e 12 (75%) apresentaram proteína C reativa elevada. Na admissão, anormalidades na tomografia computadorizada (TC) ou nas radiografias de tórax foram reveladas em todos os pacientes e 11 (68,8%) dos 16 pacientes tiveram envolvimento bilateral. Todos os pacientes receberam aconselhamento psicológico, 15 (93,8%) foram tratados com terapia antiviral, 8 (50%) receberam antibióticos empíricos e 5 (31,3%) pacientes receberam corticosteroides sistemáticos. Os autores concluem que, comparados com os sintomas dos pacientes iniciais com infecção por COVID-19 em Wuhan, os sintomas dos pacientes da cidade de Shaoxing foram relativamente leves. Atualmente, não existe tratamento medicamentoso ou

vacina eficaz para o COVID-19, e o aconselhamento psicológico não pode ser ignorado. Além disso, destacam a necessidade de que medicamentos e vacinas contra a infecção por COVID-19 possam ser desenvolvidos o mais rápido possível.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 8/8 critérios foram contemplados. Como limitação, fatores de confusão não foram identificados e, por isso, não foi usada nenhuma estratégia para lidar com estes. Além disso, possui as limitações inerentes a um estudo retrospectivo, com pequeno tamanho amostral.

LOPINAVIR, HIDROXICLOROQUINA E TOCILIZUMABE

TRANSVERSAL \ SUÍÇA

O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre os valores de proteína C reativa (PCR) e as concentrações plasmáticas de lopinavir (LPV) e hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes com COVID-19. Com essa abordagem, os autores pretendiam ressaltar a hipótese de que altas concentrações de marcadores inflamatórios no sangue, como a PCR, se correlacionam com altas concentrações plasmáticas de LVP. Para tal, os autores descreveram que as concentrações plasmáticas de LPV foram coletadas prospectivamente em 92 pacientes internados com COVID-19. Lopinavir/ritonavir foi administrado a cada 12 horas (2 doses de 800/200 mg no 1º dia, seguidos de 400/100 mg no dia 2 até o dia 5 ou 7). A HCQ foi administrada por 2 dias, na dose de 800 mg, seguida de 400 mg após 6, 24 e 48 horas. Tocilizumabe foi administrado em pacientes com achados clínicos sugestivos de hiperinflamação, a critério da equipe médica. Os valores laboratoriais hematológicos, hepáticos, renais e de inflamação foram analisados no dia da determinação das concentrações plasmáticas dos medicamentos. A idade média dos participantes do estudo foi de 59 (faixa de 24 a 85) anos e 71% eram do sexo masculino. A duração mediana desde o início dos sintomas até a hospitalização e o início do tratamento foi de 7 dias (IIQ 4–10) e 8 dias (IIQ 5–10), respectivamente. Como resultados, os autores informaram que a concentração mediana mínima de LPV no 3º dia de tratamento foi de 26,5 µg/mL (IIQ 18,9–31,5). Foi destacado que as concentrações plasmáticas de LPV se correlacionaram positivamente com os valores de PCR (r = 0,37, $p < 0,001$). As concentrações de LPV foram significativamente mais baixas quando o tocilizumabe foi pré-administrado. Isto indica que a liberação de citocinas relacionadas à COVID-19 inibe significativamente o metabolismo hepático (CYP3A4) do LPV. Ou seja, ao inibir as citocinas, o tocilizumabe preserva o metabolismo hepático do LPV, diminuindo sua concentração plasmática. Não foi encontrada correlação entre as concentrações de HCQ e os valores de PCR. Como conclusão, os autores informam que altas concentrações plasmáticas de LPV foram observadas em pacientes com COVID-19. No entanto, destacam que as concentrações da fração livre do LPV nos pulmões indicam níveis insuficientes para inibir a replicação do SARS-CoV-2. Por fim, recomendam cautela ao se prescrever, para pacientes com COVID-19, fármacos com metabolismos hepáticos semelhantes (via CYP3A4, por exemplo) e índices terapêuticos estreitos, devido ao risco de interações medicamentosas e toxicidades relacionadas.[8]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 08/08 critérios foram atendidos. Trata-se de um estudo farmacocinético bem conduzido, com descrição detalhada dos participantes e do cenário da pesquisa, que utilizou métodos validados para quantificação dos fármacos e marcadores da inflamação. Como limitação do estudo, os próprios autores descrevem que não consideraram a quantificação da interleucina-6 (IL-6), mediador de resposta da fase aguda da inflamação e determinante primário da produção hepática de proteína C reativa (PCR), como valor diagnóstico de rotina nos pacientes com COVID-19.

ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TECIDUAL (TPA)

RELATO DE CASO \ *ÍNDIA*

Os autores discorrem sobre três casos de pacientes que estavam em estado grave da COVID-19 (PiO_2/FiO_2 < 100), com intubação iminente e que fizeram uso de ativador de plasminogênio tecidual (tPA). É conhecido que a COVID-19 está associada a um estado hiperinflamatório que causa a ativação da cascata de coagulação, causando micro e macro trombos em diversos órgãos. Em todos os pacientes foi realizado um raio-x, em que suas imagens apresentaram infiltrações periféricas difusas bilaterais e teste positivo para infecção para SARS-CoV-2. Os pacientes foram rapidamente piorando e todos realizaram uma ecocardiografia 2D, que foram normais e sem evidências de trombose venosa profunda (TVP) avaliada por ultrassom. A taxa respiratória > 40; FiO_2 > 0,7 (na ventilação não invasiva); PiO2/FiO_2 < 100 e dímero-D > 1000 ng/mL. Por suspeita de microtrombose pulmonar significativa, foi administrado tPA (30mg–50mg). Baixa dose de heparina ultra-fracionada (HUF)(500 U/h) foi transfundida juntamente com tPA no primeiro caso. A anticoagulação (HUF, IV) foi suspensa durante a trombólise no segundo e no terceiro caso e foi reiniciada após 3 h da conclusão do tPA com tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) alvo de 70 a 90 s. Com uma intensa hiperinflamação na COVID-19, acredita-se que a anticoagulação terapêutica não deve ser interrompida por muito tempo, desta forma foi alterada para uma duração mais curta (3 h) de tPA após o primeiro caso. Os pacientes foram transferidos da HUF para Enoxaparina (duas vezes ao dia) após a estabilização do paciente. Após a administração tPA, todos os casos mostraram rápida melhora na oxigenação e dispneia. Todos os três pacientes permaneceram em sala de oxigenoterapia após os 3–7 dias de infusão do tPA e receberam alta dentro de duas semanas, após o registro de PCR negativo para a COVID-19. Os autores entendem que o tPA 50 mg (mais de 3 h) pode ser administrado em pacientes com a COVID-19 em estado crítico que cumpram os cinco critérios: 1) exigência de FiO_2 em rápido aumento ≥ 0,7 (em cânula nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva); 2) PaO_2/FiO_2 < 100; 3)dímero-D >1000 ng/ml; 4) não haver contra-indicações absolutas de trombólise 5) nenhuma outra causa de piora do quadro clínico, como infecção secundária ou sobrecarga de líquidos. As taxas de mortalidade são muito altas nos pacientes com COVID-19 intubados e, nestes casos apresentado no estudo, a intubação, embora fosse iminente, foi evitada. Os autores concluem que a trombólise (terapia fibrinolítica) é uma opção relativamente segura e eficaz em pacientes criticamente enfermos com a COVID-19. No entanto, a utilidade dos agentes fibrinolíticos no manejo será mais clara uma vez que os resultados do estudo randomizado do tPA estarão disponíveis.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. A descrição dos relatos foi bem conduzida. Uma fragilidade observada foi exposição de forma clara por parte dos autores de que nenhum evento ocorreu nos três relatos de casos.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

SÉRIE DE CASOS \ HOLANDA

Trata-se de um série de casos retrospectiva, cujo objetivo foi investigar se o uso de terapia antitrombótica oral (TAO) estava associado a uma menor mortalidade em residentes em um lar de idosos com COVID-19. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas. A associação entre idade, sexo, comorbidade, TAO e mortalidade foi avaliada por meio de análise de regressão logística. Cento e um residentes foram incluídos. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por rRT-PCR em 66% dos incluídos. Para outros (34%) o diagnóstico foi clínico (febre, queixas respiratórias, mal-estar, dores musculares, dor de cabeça e sintomas gastrointestinais, comprometimento respiratório rápido ou doença persistente). Os residentes tinham média de idade de 85 anos (DP 8,1) e 32,7% eram do sexo masculino. A média do índice de comorbidade de Charlson (ICC) foi de 2,0 (DP 1,4) e de medicamentos utilizados foi 8,2 (DP 3,8). No geral, 51,5% receberam TAO, dos quais 18% receberam antagonistas da vitamina K (AVK) ou anticoagulantes orais diretos (DOAC) e 34% receberam terapia antiplaquetária (TAP). Os residentes com diagnóstico clínico de COVID-19 usavam em média menos medicamentos (média 6,5 *vs.* 9,0, p = 0,001) e eram mais frequentemente diagnosticados com demência (100% *vs.* 49,3%, $p < 0,001$), em comparação aos residentes com diagnóstico confirmado por rRT-PCR. Dos 101, 47,5% morreram. A TAO foi associada a menor mortalidade nos residentes com COVID-19 na análise univariada (OR = 0,89; IC95%: 0,41–1,95). No entanto, esse efeito foi atenuado na análise multivariada após ajuste para idade, sexo, ICC e hipertensão. O gênero masculino foi associado a uma mortalidade consideravelmente maior em comparação ao gênero feminino (OR = 3,96; IC 95%: 1,62–9,65). Essa associação não foi atenuada após o ajuste para idade, uso de TAO, ICC e hipertensão (OR = 4,79; IC 95%: 1,74–13,18). Além disso, os residentes homens com COVID-19 que morreram foram relativamente mais jovens do que aqueles que se recuperaram (82,2 anos (DP 6,3) *vs.* 85,2 anos (DP 4,9)) e comparado com as mulheres que morreram (89,1 (DP 6,3) anos, p < 0,001). Os resultados foram semelhantes quando a análise foi feita somente com os residentes com COVID-19 confirmada por rRT-PCR. Os autores concluem que não há evidência de proteção contra a mortalidade pelo uso de TAO, necessitando de mais pesquisas sobre estratégias para mitigar o prognóstico ruim da COVID-19 em populações vulneráveis como as residentes em lares de idosos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 5 de 10 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a condição (COVID-19) não foi mensurada de maneira padrão devido ausência de método válido para diagnóstico da doença em todos os participantes; a inclusão de participantes na série não foi completa nem consecutiva; a demografia dos residentes do lar de idosos foi parcialmente relatada.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO \ *COREIA DO SUL*

Trata-se do relato de caso de um homem, 68 anos, que estava com febre 7 dias antes da admissão hospitalar, diagnosticado com COVID-19 por RT-PCR. Desde o primeiro dia de hospitalização, ele recebeu hidroxicloroquina (200 mg a cada 12 horas) e lopinavir/ritonavir (400/100 mg a cada 12 horas); pneumonia foi detectada em sua radiografia torácica no terceiro dia de internação. Sua angústia respiratória progrediu gradualmente e uma cânula nasal de alto fluxo foi aplicada no 5º dia de internação. No 9º dia de internação, sua pneumonia progrediu e sua relação PaO_2/FiO_2 se deteriorou. Foi iniciado o tratamento com plasma convalescente (PC), sendo que seu grupo sanguíneo ABO era B (Rh positivo) e ele recebeu 250 mL de PC por 2 dias consecutivos de um doador com grupo sanguíneo ABO A (Rh positivo). O título anti-B do doador era 1:32. O paciente apresentou melhora clara dos sintomas de desconforto respiratório e febre por 3 dias após a transfusão de plasma. No terceiro dia após a transfusão de plasma, houve melhora tanto na sua relação PaO_2/FiO_2 , assim como na radiografia torácica e na febre. Não houve evento adverso agudo evidente da incompatibilidade ABO. No entanto, 4 dias após a transfusão de plasma, ele apresentou dificuldade respiratória novamente, com aumento de concentrações séricas de dímero-D e iniciou-se uma infusão intravenosa de heparina (dose não mencionada) por suspeita de tromboembolismo nas veias pulmonares. A inalação de colistina (75 mg a cada 12 horas) e o meropenem (1 grama a cada 8 horas) foram usados empiricamente com oxigenação membranosa extracorpórea (ECMO) e dexametasona (20 mg por 5 dias, depois 10 mg por 5 dias e reduzida pela metade a cada 5 dias). O paciente conseguiu sair após 12 dias da ECMO e recebeu alta sem qualquer outra complicação.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3/8 critérios foram contemplados. Foram descritas as características demográficas dos pacientes, bem como eventos adversos não previstos. Além disso, deve-se mencionar que o paciente foi alvo de muitas intervenções terapêuticas a tal ponto que não é possível atribuir a melhora somente ao plasma convalescente.

OCRELIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se do relato de caso de uma paciente do sexo feminino, de 60 anos, com um histórico de oito anos de Escleros Múltipla (EM) recidivante, em tratamento com ocrelizumabe, que desenvolveu COVID-19 leve. Inicialmente, a paciente foi tratada com acetato de glatirâmer (1 ano), fingolimod (5 anos), e, por fim, com dimetil fumarato (6 meses). Os autores informaram que todos os 3 tratamentos falharam em controlar a EM. Sendo assim, em outubro de 2019, a paciente começou a receber tratamento com ocrelizumabe, um anticorpo humanizado anti-CD20 depletor de células B. Foi descrito que, durante este tratamento, não houve sinais clínicos e radiológicos de atividade da doença. Exames de sangue de rotina mostraram depleção completa de CD19 + (CD4 + e CD8 + normal) e IgG no limite inferior (700 mg/dl, intervalo normal 700-1600). No início de março de 2020, a paciente apresentou

febre (38°C), tosse produtiva, dor de garganta e congestão nasal. A paciente iniciou tratamento antibiótico com levofloxacina (750 mg/dia, por via oral por 7 dias) e prednisona (25 mg/dia, por via oral, por 15 dias). Não apresentou piora e não necessitou de hospitalização ou suporte respiratório. Os sintomas foram resolvidos gradualmente após 2 semanas. Quinze dias após a resolução dos sintomas, a paciente testou positivo para SARS-CoV-2 no exame de RT-PCR. A tomografia computadorizada do tórax foi realizada com evidência de opacidade bilateral em vidro fosco e anormalidades intersticiais. Hemograma, proteína C reativa, dímero D, fibrinogênio e função hepática e renal estavam normais. Um *swab* nasofaríngeo, repetido duas vezes nas duas semanas seguintes, deu negativo em ambos os casos. Dez semanas após o início dos sintomas de COVID-19 (33 semanas após a última infusão de ocrelizumabe), a paciente foi submetida a exame de sangue com evidência de repovoamento mínimo de células B (CD19 + 4 células/mm³; CD19/CD20 0,1%; CD19/CD27 + 0,0 %) e ligeira redução de IgG (685 mg/dl, intervalo normal 700–1600). Um novo *swab* nasofaríngeo deu negativo e o teste sorológico para SARS-CoV-2 demonstrou a presença de IgA (4,5 S/CO; > 1,1 positivo), enquanto que IgG estava ausente (0,4 S/CO < 0,8; > 1,1 positivo). Os autores informam que, apesar de uma recuperação ideal da COVID-19, a paciente não desenvolveu uma resposta sorológica completa contra o SARS-CoV-2, comprovado pela ausência de produção específica de IgG. Destacam que, atualmente, não está claro se esses anticorpos são realmente protetores contra a reinfecção por SARS-CoV-2. Concluem que pacientes em uso de fármacos que destroem as células B têm uma resposta imunológica reduzida a anticorpos neoantígenos virais, e alertam que mais estudos prospectivos são necessários para avaliar não apenas a gravidade da COVID-19, mas também a consequente resposta imunológica em pacientes imunossuprimidos.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. Como limitações metodológicas, observou-se que as características demográficas da paciente foram parcialmente descritas, e que eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes do tratamento proposto não foram informados.

COLCHICINA

RELATO DE CASO \ *SUÍÇA E IRÃ*

Neste artigo, os autores descrevem o caso de um paciente do sexo masculino, de 42 anos, com COVID-19, que, apesar da melhora nos sintomas respiratórios, desenvolveu uma síndrome de liberação de citocinas leve a moderada e um surto de gota monoarticular associado. Como o paciente recusou a internação no hospital e apresentava sinais vitais estáveis, os médicos optaram por tratá-lo com uma terapia anti-inflamatória e não imunossupressora segura. Para tal, consideraram o uso da colchicina (1 mg duas vezes ao dia), uma vez que este fármaco apresenta efeitos anti-inflamatórios sistêmicos e também é eficaz no surto de gota. Inesperadamente, 48 horas após o início do tratamento, a febre e a dor nos dedos dos pés desapareceram e o paciente apresentou melhoras significativas em seu estado geral de saúde. A colchicina foi mantida na dose de 1 mg uma vez ao dia por um total de 14 dias. No final do tratamento com colchicina, seu swab nasofaríngeo tornou-se negativo em duas ocasiões consecutivas, e todos os seus marcadores inflamatórios, incluindo fibrinogênio, ferritina, dímero D e concentrações de IL-6 foram normalizados. Os autores destacam que, até onde se sabe, o uso de colchicina em pacientes com COVID-19 e síndrome

de liberação de citocinas ainda não havia sido relatado. Neste sentido, defendem que a colchicina, um medicamento seguro e eficaz, barato e de fácil administração (via oral), seja considerada no tratamento de pacientes com síndrome de liberação de citocinas leve a moderada devido à COVID-19. Mais importante, alegam que, em pacientes com COVID-19 com envolvimento pulmonar precoce, a colchicina pode ser um candidato apropriado para prevenir a liberação de citocinas, em combinação com agentes antivirais de rotina. Alertam, contudo, que são necessários estudos multicêntricos, controlados e randomizados para avaliar os benefícios dessa terapia.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. Como limitações metodológicas, observou-se que as características demográficas do paciente foram parcialmente descritas, e que eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes do tratamento proposto não foram informados.

INTERFERON-ALFA, LOPINAVIR/RITONAVIR E A CLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *MALÁSIA/FRANÇA*

A COVID-19 atingiu muitos países e mesmo assim ainda se sabe muito pouco sobre o curso desta doença e o manejo clínico em mulheres grávidas. Há dados disponíveis de casos de mulheres grávidas e com complicações clínicas devido às infecções por MERS e SARS que podem ser levadas em consideração na insuficiência de dados disponíveis de COVID-19 em mulheres grávidas. Desta forma, os autores trazem uma revisão sobre a investigação clínica nestas doenças e na COVID-19 em mulheres grávidas, bem como discute as possíveis drogas que podem ser utilizadas para infecções por SARS-CoV-2. O diagnóstico da COVID-19 é baseado no histórico epidemiológico, nas manifestações clínicas, na radiografia de tórax e em testes etiológicos e o tratamento é realizado com oxigenoterapia, terapia antiviral e tratamento de suporte, segundo a Comissão Nacional de Saúde da China. Dos tratamentos explorados nesta revisão a partir de experiências com SARS, MERS e alguns dados disponíveis na COVID-19, o interferon-alfa, lopinavir/ritonavir e a cloroquina, podem ser administrados em mulheres grávidas após elas serem totalmente informadas sobre os riscos e os benefícios destes medicamentos. Remdesivir e arbidol são medicamentos antivirais promissores contra a COVID-19, no entanto, a sua segurança na gravidez requer mais pesquisas. Além disso, se necessário, o uso de antibióticos e corticosteroides são recomendados para mulheres grávidas com COVID-19. No entanto, antibióticos não devem ser usados sem indicação e altas doses de glicocorticoides devem ser evitadas tanto quanto possível.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores trazem uma ampla revisão na literatura sobre a infecção por COVID-19 em mulheres grávidas , embora não estejam muitos dados presentes sobre COVID-19. Portanto, eles trazem experiências em doenças do passado também causadas por coronavírus, como a MERS e SARS neste grupo de mulheres, bem como os desfechos destas doenças na gravidez. Sobre os medicamentos, alguns ainda necessitam de estudos com desfechos de segurança em mulheres grávidas, mas há opções descritas pelos autores que podem ser usados para COVID-19.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E FRANÇA*

Existem várias preocupações relacionadas à prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com COVID-19. Muitas instituições de saúde desenvolveram protocolos para ajudar a orientar os profissionais de saúde sobre como gerenciar a terapia trombótica e antitrombótica relacionada a COVID-19. No entanto, há uma variabilidade significativa entre os protocolos existentes, pois foram baseados em relatórios esporádicos e pequenos estudos retrospectivos. O objetivo deste documento é fornecer um modelo para o uso seguro e eficaz de medicamentos antitrombóticos para serviços de saúde durante a pandemia de COVID-19, incluindo profilaxia pós-alta hospitalar. As recomendações para pacientes com COVID-19 em enfermaria clínica são: heparina de baixo peso molecular (HBPM) em doses profiláticas ou intermediárias (40 mg/dia subcutânea (sc) ou 40 mg sc duas vezes por dia, especialmente para IMC > 30 kg/m²). Em pacientes com insuficiência renal aguda ou doença renal crônica com CrCl < 15 mL/min ou em diálise, a heparina não fracionada (HNF) 5000 unidades 3 vezes ao dia ou 7500 unidades 3 vezes ao dia se IMC > 40 kg/m². Para pacientes com COVID?19 grave que requerem alto fluxo de oxigênio ou ventilação mecânica, as recomendações são: HBPM em doses profiláticas ou intermediárias (40 mg sc por dia ou 40 mg sc duas vezes por dia, especialmente para IMC > 30 kg/m²), a ser utilizada em ambientes de terapia intensiva, na doença grave com escore de coagulopatia induzida por sepse ≥ 4 ou com dímero D elevado (> 6 × LSN). A HNF 7500 unidades 3 vezes ao dia deve ser usada em pacientes com insuficiência renal aguda ou doença renal crônica com ClCr < 15 mL/min ou em diálise. Para aqueles com escore IMPROVE TEV ≥ 4, dímero D elevado (> 2 × LSN) ou acima de 60 anos e sem fatores de risco para sangramento, ou a permanência na UTI, é fortemente recomendado tromboprofilaxia prolongada até 40 dias após a alta hospitalar com enoxaparina sódica 40 mg sc diariamente, 10 mg de rivaroxabana oral diariamente ou 80 mg de betrixabana oral diariamente. Os pacientes em uso de antiplaquetas ou anticoagulantes orais devem ser mantidos em terapia, a menos que haja contra-indicações absolutas. Certos antivirais, especialmente lopinavir/ritonavir, podem reduzir os efeitos do clopidogrel e aumentar os efeitos do ticagrelor. Portanto,para pacientes com esses agentes , recomenda-se utilizar o prasugrel, se possível (a menos que haja contra-indicações como derrame prévio ou ataque isquêmico transitório).[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento e avaliação de protocolos institucionais sobre terapias antitrombóticas para fornecer uma diretriz para os serviços de saúde sobre o manejo da tromboprofilaxia em pacientes com COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

OPINIÃO \ *FRANÇA*

Nesse estudo, os autores avaliam o artigo de Million *et al.*, que descreveu os resultados de 1061 pacientes com COVID-19 que receberam hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZ) por 3 dias

ou mais Million *et al.* relataram uma taxa de mortalidade de 0,9% e frequência de internação de 4,3%,sugerindo que a combinação de HCQ e AZ está associada a uma baixa proporção de agravamento clínico e baixa taxa de mortalidade. No entanto, como não houve grupo controle, é difícil atribuir esse resultado à sua intervenção terapêutica. Enquanto Million *et al.* atribuem a baixa taxa de mortalidade a uma prescrição frequente de HCQ, os autores desse estudo correlacionam essa taxa a problemas amostrais, no qual citam o exemplo da Coreia do Sul: país onde foram realizados testes generalizados baseados em PCR, e que a taxa de mortalidade de casos foi de 0,7%. Além disso, as diretrizes coreanas aconselham contra o uso de qualquer medicamento antiviral para casos leves da COVID-19 em pacientes jovens e saudáveis. Os autores do estudo citam também que Million *et al.* não discutiram um viés de seleção induzido por sua abordagem diagnóstica, com o qual foram selecionados adultos jovens (idade média = 43,6 anos), com baixa frequência de comorbidades (hipertensão: 14%, obesidade: 5,8%, doença arterial coronariana: 4,3%). Sabe-se que a idade avançada tem sido repetidamente associada a uma maior probabilidade de morte, especialmente acima de 50 anos. A obesidade e doenças cardiovasculares também estão fortemente associadas a um pior resultado clínico. Além disso, a baixa taxa de fatalidade de casos observada no estudo de Million *et al.* é próxima ao observado na população em geral não tratada. Por fim, os autores questionam a conclusão de Million *et al.*, o qual relata que o resultado de pacientes recebendo a combinação de HCQ e AZ é semelhante à de pacientes adultos jovens não tratados na população em geral. Portanto, destacam a dúvida sobre a prescrição de tratamento antiviral precoce aos pacientes com COVID-19 leve e moderada.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Em análise crítica, trata-se de um comentário embasado em outros estudos clínicos e epidemiológicos a respeito das fragilidades metodológicas, interpretação dos achados e conclusão do artigo publicado por Million *et al.*

REFERÊNCIAS

1. Garofalo M, Staniszewska M, Salmaso S, Caliceti P, Pancer KW, Wieczorek M, *et al.* **Prospects of Replication-Deficient Adenovirus Based Vaccine Development against SARS-CoV-2**. Vaccines. 2020; 8(2), 293. Diponível em: https://doi.org/10.3390/vaccines8020293
2. BANI-SADR F, HENTZIEN M, PASCARD M, N'GUYEN Y, SERVETTAZ A, ANDREOLETTI L, *et al.* **Corticosteroid therapy for patients with CoVID-19 pneumonia: a before-after study**. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020;106077. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302478
3. Lee TC, MacKenzie LJ, McDonald EG, *et al.* **An Observational Cohort Study of Hydroxychloroquine and Azithromycin for COVID-19: (Can't Get No) Satisfaction**. International Journal of Infectious Diseases (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.095
4. Lohse A, Klopfenstein T, Balblanc JC, *et al.* **Predictive factors of mortality in patients treated with tocilizumab for acute respiratory distress syndrome related to coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Microbes and Infection (2020) Doi: https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.06.005
5. Chatterjee P, Anand T, Singh K, Rasaily R, Singh R, Das S, *et al.* **Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19**. Indian J Med Res [Internet]. 2020 May 1;151(5):459–67. Available from: http://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916
6. Ashraf MA, Shokoukhi N, Shirali E, Davari-tanha F, Memar O, Kamalipour A, *et al.* **COVID-19 in Iran, a comprehensive investigation from exposure to treatment outcomes**. April 24th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072421
7. Hu W, Chen X, He B, Yuan S, Zhang X, Wu G, Liu J, Xu L, Cha W, Xu M, Sun X, Shen H. **Clinical characteristics of 16 patients with COVID-19 infection outside of Wuhan, China: a retrospective, single-center study**. Ann Transl Med. 2020 May;8(10):642. doi: 10.21037/atm-20-3422.
8. Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, *et al.* **Effect of Systemic Inflammatory Response to SARS-CoV-2 on Lopinavir and Hydroxychloroquine Plasma Concentrations**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.05.20146878.
9. Goyal A, Saigal S, Niwariya Y, Sharma J, Singh P. **Successful use of tPA for thrombolysis in COVID related ARDS: a case series**. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2020 Jul 2;1–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617806
10. Brouns SH, Brüggemann R, Linkens A, Magdelijns FJ, Joosten H, Heijnen R, *et al.* **Mortality and the use of antithrombotic therapies among nursing home residents with COVID -19**. J Am Geriatr Soc. 2020. https://doi.org/10.1111/jgs.16664
11. Im JH, Nahm CH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS. **Convalescent Plasma Therapy in Coronavirus Disease 2019: a Case Report and Suggestions to Overcome Obstacles**. J Korean Med Sci. 2020 Jul 6;35(26):e239. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e239.
12. Lucchini M, Bianco A, Giacomo P D, *et al.* **Is serological response to SARS-CoV-2 preserved in MS patients on ocrelizumab treatment? A case report**. Multiple Sclerosis and Related Disorders 44 (2020) https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102323
13. Mansouri N , Marjani M, Tabarsi P, *et al.* **Successful Treatment of Covid-19 Associated Cytokine Release Syndrome with Colchicine**. A Case Report and Review of Literature. Immunological Investigations, (2020). DOI: 10.1080/08820139.2020.1789655

14. Mei Y, Luo D, Wei S, Liao X, Pan Y, Yang X, *et al.* **Obstetric Management of COVID-19 in Pregnant Women [Internet]**. Vol. 11, Frontiers in Microbiology . 2020. p. 1186. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.01186
15. Cohoon KP, Mahé G, Tafur AJ, Spyropoulos AC. **Emergence of institutional antithrombotic protocols for coronavirus 2019**. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4: 510-7. https://doi.org/10.1002/rth2.12358
16. Lebeaux D, Revest M. **No evidence of clinical benefits of early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin**. Travel Medicine and Infectious Disease (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101819
17. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: 9 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04457726/Sigapura	Imunoterapia	Células T específicas para SARS-CoV-2 em diferentes populações	Sem comparador	Recrutando	07/07/2020	KK Women's and Children's Hospital; Duke-NUS Graduate Medical School; National University Hospital, Singapore; Singapore General Hospital; Sengkang General Hospital; Changi General Hospital
2	NCT04461925/Ucrânia	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas de placenta	Tratamento sintomático	Recrutando	08/07/2020	Institute of Cell Therapy
3	NCT04461340/País não declarado	Imunossupressor	Sirolimus	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	08/07/2020	Alexandria University
4	NCT04458298/EUA	Imunonomulador	OP-101	Placebo	Recrutando	07/07/2020	Orpheris, Inc.
5	NCT04462757/Reino Unido	Antirreumático	Anakinra subcutânea	Anakinra intravenosa	Recrutando	08/07/2020	University of Manchester
6	NCT04458519/Canadá	Irrigação nasal probiótica	Probiorinse	Placebo	Ainda não recrutando	07/07/2020	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
7	NCT04457609/ Indonesia	Antiviral; Antibiótico; Terapia celular	Oseltamivir; Azitromicina; Células-tronco mesenquimais de cordão umbilical	Oseltamivir; Azitromicina;	Recrutando	07/07/2020	Indonesia University
8	NCT04461379/México	Vacina	Vacina BCG	Placebo	Ainda não recrutando	08/07/2020	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez
9	NCT04458363/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	07/07/2020	Emory University
10	NCT04461353/EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina aerosolizado	Placebo	Recrutando	08/07/2020	Pulmoquine Therapeutics, Inc; Rockefeller University
11	NCT04462848/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	08/07/2020	University of California, Los Angeles

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo- Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo- SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA- Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos de Baricitinibe em Pacientes com Infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula- SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879:- Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972